

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EDURANT, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg ryłpiwiryny (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 6,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „TMC” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EDURANT w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), z wiramią $\leq 100\ 000$ kopii/ml RNA HIV-1.

Stosując EDURANT należy kierować się badaniami oporności genotypowej (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego EDURANT jest jedna tabletki 25 mg podawana raz na dobę. EDURANT **należy podawać razem z posiłkiem** (patrz punkt 5.2).

Dostosowanie dawki

U pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfabutynę należy zwiększyć dawkę produktu EDURANT do 50 mg (dwie tabletki po 25 mg) przyjmowanych raz na dobę. Jeśli jednoczesne podawanie ryfabutyny zostanie przerywane, należy zmniejszyć dawkę produktu EDURANT do 25 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Pominięcie przyjęcia dawki

Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego EDURANT upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjent powinien przyjąć produkt wraz z posiłkiem tak szybko, jak to możliwe i następnie kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu. Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego EDURANT upłynęło więcej niż 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, tylko kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Jeśli pacjent wymiotuje w ciągu 4 godzin od przyjęcia leku, powinien przyjąć wraz z posiłkiem jeszcze jedną tabletkę leku EDURANT. Jeśli pacjent wymiotuje po więcej niż 4 godzinach od

przyjęcia leku, nie musi przyjmować dodatkowej dawki leku EDURANT, aż do następnej dawki przyjmowanej zgodnie z dotychczasowym schematem.

Grupy szczególne

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów w wieku > 65 lat są ograniczone. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2). W tej grupie pacjentów EDURANT należy stosować z ostrożnością.

Zaburzenia czynności nerek

EDURANT badano głównie u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest konieczna modyfikacja dawki ryłpiwiryny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu lekkim lub umiarkowanym. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek, ryłpiwirynę należy stosować z ostrożnością. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, skojarzenie ryłpiwiryny z silnym inhibitorem CYP3A (np. wzmocniany rytonawirem inhibitor proteazy wirusa HIV) można zastosować wyłącznie wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 5.2).

Na skutek leczenia ryłpiwiryną następowało wczesne nieznaczne zwiększenie średnich stężeń kreatyniny w surowicy, które z czasem utrzymywały się na stałym poziomie i nie uważa się tego za istotne klinicznie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu lekkim lub umiarkowanym (klasa A lub B w skali Child-Pugh). U pacjentów tych nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu leczniczego EDURANT. EDURANT należy stosować z ostrożnością u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano produktu EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego EDURANT u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Ciąża

W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na ryłpiwirynę, dlatego należy dokładnie monitorować wiremę. Alternatywnie, należy rozważyć przestawienie na inny schemat terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy*, ART) (patrz punkty 4.4, 4.6, 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

EDURANT należy podawać doustnie, raz dziennie **wraz z posiłkiem** (patrz punkt 5.2). Zaleca się, aby tabletki powlekane połykać w całości, popijając wodą. Tabletek nie należy żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego EDURANT nie należy stosować w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi, gdyż może dojść do istotnego zmniejszenia stężeń ryłpiwiryny w osoczu (z powodu indukcji enzymu CYP3A lub zwiększenia pH w żołądku), co może powodować utratę skuteczności produktu leczniczego EDURANT (patrz punkt 4.5):

- leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina;
- leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna, ryfapentyna;

- inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol;
- glikokortykosteroid deksametazon podawany ogólnie, z wyjątkiem dawki jednorazowej;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie wirusologiczne i rozwój oporności

Nie badano produktu leczniczego EDURANT u pacjentów wcześniej poddawanych bez powodzenia jakimkolwiek innemu leczeniu przeciwretrowirusowemu. Przedstawiona w punkcie 5.1 lista mutacji związanych z opornością na ryłpiwirynę może być jedynie wskazówką do stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów wcześniej nieleczonych.

W zbiorczej analizie skuteczności badań fazy III po 96 tygodniach, u leczonych ryłpiwiryną dorosłych pacjentów z początkową wiremią > 100 000 kopii/ml RNA HIV-1 występowało większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego (18,2% ryłpiwiryna vs. 7,9% efawirenz) niż u pacjentów z początkową wiremią ≤ 100 000 kopii/ml RNA HIV-1 (5,7% ryłpiwiryna vs. 3,6% efawirenz). Większe ryzyko niepowodzenia wirusologicznego u pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę zaobserwowano podczas pierwszych 48 tygodni tych badań (patrz punkt 5.1). U pacjentów z początkową wiremią > 100 000 kopii/ml RNA HIV-1, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe, częściej występowała oporność związana z leczeniem nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Oporność na lamiwudynę lub emtrycytabinę wystąpiła u większej liczby pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym wśród leczonych ryłpiwiryną niż wśród leczonych efawirenzem (patrz punkt 5.1).

Wyniki uzyskane w badaniu TMC278-C213 u młodzieży (w wieku od 12 lat do poniżej 18 lat) były ogólnie zgodne z tymi danymi (szczegóły patrz punkt 5.1).

Ryłpiwiryną powinna być leczona tylko młodzież rokująca dobre przestrzeganie zaleceń terapii przeciwretrowirusowej, gdyż niepełna współpraca może skutkować rozwojem oporności i utratą przyszłych opcji leczenia.

Jak podczas stosowania innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, stosując ryłpiwirynę należy kierować się badaniami oporności (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania ryłpiwiryny w dawkach większych od terapeutycznych (75 mg i 300 mg raz na dobę) stwierdzano wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (patrz punkty 4.5, 4.8 i 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego EDURANT w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiąże się z istotnym klinicznie wpływem na odstęp QTc. EDURANT należy stosować z ostrożnością w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym ryzyku wywoływania częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART.

Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*.

Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji

immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Ciąża

Edurant może być stosowany w czasie ciąży tylko, gdy potencjalna korzyść uzasadnia potencjalne ryzyko. W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg. W badaniach fazy 3 mniejsza ekspozycja na ryłpiwirynę, podobna do tej stwierdzonej w czasie ciąży, wiązała się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego, dlatego należy dokładnie monitorować wiramię (patrz punkty 4.6, 5.1 i 5.2). Alternatywnie, należy rozważyć przestawienie na inny schemat ART.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego EDURANT

EDURANT zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm

Ryłpiwiryna jest metabolizowana głównie z udziałem cytochromu P450 (CYP)3A.

Produkty lecznicze, które indukują lub hamują aktywność CYP3A mogą wpływać na klirens ryłpiwiryny (patrz punkt 5.2). Podczas jednoczesnego podawania ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które indukują CYP3A stwierdzano zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne ryłpiwiryny.

Podczas jednoczesnego podawania ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które hamują CYP3A stwierdzano zwiększenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryłpiwiryny i produktów leczniczych, które zwiększają pH soku żołądkowego może powodować zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu, co może zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu leczniczego EDURANT.

Produkty lecznicze, na które wpływa zastosowanie ryłpiwiryny

Jest mało prawdopodobne, by ryłpiwiryna w dawce 25 mg raz na dobę wpływała istotnie klinicznie na całkowity wpływ na organizm produktów leczniczych metabolizowanych przez enzymy CYP.

Ryłpiwiryna hamuje *in vitro* glikoproteinę-P (IC₅₀ wynosi 9,2 μM). W badaniu klinicznym ryłpiwiryna nie wpływała znacząco na farmakokinetykę digoksyny. Nie można jednak całkowicie wykluczyć, że ryłpiwiryna może zwiększać ekspozycję na inne leki transportowane przez glikoproteinę-P, które są bardziej wrażliwe na hamowanie jelitowej glikoproteiny-P, np.: eteksylanu dabigatranu.

Ryłpiwiryna w warunkach *in vitro* jest inhibitorem transportera MATE-2K z IC₅₀ < 2,7 nM. Znaczenie kliniczne tej obserwacji obecnie nie jest znane.

W tabeli 1 przedstawiono potwierdzone i teoretyczne interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i innymi produktami leczniczymi.

Tabela interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Interakcje między ryłpiwiryną i podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi przedstawiono w tabeli 1 (zwiększenie przedstawia symbol “↑”, zmniejszenie “↓”, bez zmian “↔”, nie dotyczy “NA”, przedział ufności “CI”).

Tabela 1. INTERKACJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja Średnia geometryczna zmiana (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI PRZECIWIWZAKAŻNE		
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>NRTI/N[t]RTI (nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
Dydanozyna*# 400 mg raz na dobę	dydanozyna AUC ↑ 12% dydanozyna C _{min} NA dydanozyna C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↔ rylpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Dydanozynę należy podawać co najmniej 2 godziny przed podaniem lub 4 godziny po podaniu rylpiwiryny.
Dizoproksyl tenofowiru*# 245 mg raz na dobę	tenofowir AUC ↑ 23% tenofowir C _{min} ↑ 24% tenofowir C _{max} ↑ 19% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↔ rylpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NRTI (abakawir, emtrycytabina, lamiwudyna, stawudyna i zydowudyna)	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy HIV)</i>		
NNRTI (delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, newirapina)	Nie badano.	Nie zaleca się skojarzonego podawania rylpiwiryny z innymi NNRTI.
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru</i>		
Darunawir + rytonawir*# 800 mg + 100 mg raz na dobę	darunawir AUC ↔ darunawir C _{min} ↓ 11% darunawir C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↑ 130% rylpiwiryna C _{min} ↑ 178% rylpiwiryna C _{max} ↑ 79% (hamowanie enzymów CYP3A)	Jednoczesne podawanie rylpiwiryny ze wzmocnionymi rytonawirem inhibitorami proteazy powoduje zwiększenie stężeń osoczowych rylpiwiryny, lecz nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Lopinawir + rytonawir (kapsułka miękka)*# 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę	lopinawir AUC ↔ lopinawir C _{min} ↓ 11% lopinawir C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↑ 52% rylpiwiryna C _{min} ↑ 74% rylpiwiryna C _{max} ↑ 29% (hamowanie enzymów CYP3A)	
Inne wzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir + rytonawir, fosamprenawir + rytonawir, sakwinawir + rytonawir, typranawir + rytonawir)	Nie badano.	
<i>Inhibitory proteazy HIV (PI) bez skojarzonego podawania małych dawek rytonawiru</i>		
Niewzmacniane inhibitory proteazy (atazanawir, fosamprenawir, indynawir, nelfinawir)	Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie całkowitego wpływu rylpiwiryny na organizm. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
<i>Antagoniści CCR5</i>		
Marawirok	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy HIV</i>		
Raltegrawir*	raltegrawir AUC ↑ 9% raltegrawir C _{min} ↑ 27% raltegrawir C _{max} ↑ 10% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↔ ryłpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne leki przeciwwirusowe		
Rybawiryna	Nie badano. Nie są spodziewane klinicznie istotne interakcje między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Symeprewir*	symeprewir AUC ↔ symeprewir C _{min} ↔ symeprewir C _{max} ↑ 10% ryłpiwiryna AUC ↔ ryłpiwiryna C _{min} ↑ 25% ryłpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INNE LEKI		
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z tymi lekami przeciwdrgawkowymi, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).
AZOLOWE LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Ketokonazol*# 400 mg raz na dobę	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (indukcja CYP3A z powodu dużej dawki ryłpiwiryny w badaniu) ryłpiwiryna AUC ↑ 49% ryłpiwiryna C _{min} ↑ 76% ryłpiwiryna C _{max} ↑ 30% (hamowanie enzymów CYP3A)	Podczas skojarzonego podawania ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę z ketokonazolem nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Worykonazol	Nie badano. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego EDURANT z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi może powodować zwiększenie stężeń osoczowych ryłpiwiryny. (hamowanie enzymów CYP3A)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

LEKI PRZECIWIW MYKOBAKTERIOM		
<p>Ryfabutyna* 300 mg raz na dobę[†]</p> <p>300 mg raz na dobę (+ 25 mg ryłpiwiryny raz na dobę)</p> <p>300 mg raz na dobę (+ 50 mg ryłpiwiryny raz na dobę)</p>	<p>ryfabutyna AUC ↔ ryfabutyna C_{min} ↔ ryfabutyna C_{max} ↔ 25-<i>O</i>-deacetylo-ryfabutyna AUC ↔ 25-<i>O</i>-deacetylo-ryfabutyna C_{min} ↔ 25-<i>O</i>-deacetylo-ryfabutyna C_{max} ↔</p> <p><u>ryłpiwiryna AUC ↓ 42%</u> <u>ryłpiwiryna C_{min} ↓ 48%</u> <u>ryłpiwiryna C_{max} ↓ 31%</u></p> <p><u>ryłpiwiryna AUC ↑ 16%*</u> <u>ryłpiwiryna C_{min} ↔*</u> <u>ryłpiwiryna C_{max} ↑ 43%*</u></p> <p>* w porównaniu z samą ryłpiwiryną 25 mg raz na dobę</p> <p><u>(indukcja enzymów CYP3A)</u></p>	<p>Podczas jednoczesnego podawania ryłpiwiryny z ryfabutyną, dawka ryłpiwiryny powinna być zwiększona z 25 mg do 50 mg raz na dobę. Jeśli jednoczesne podawanie ryfabutyny zostanie przerwane, należy zmniejszyć dawkę ryłpiwiryny do 25 mg raz na dobę.</p>
<p>Ryfampicyna*# 600 mg raz na dobę</p>	<p>ryfampicyna AUC ↔ ryfampicyna C_{min} NA ryfampicyna C_{max} ↔ 25-deacetylo-ryfampicyna AUC ↓ 9% 25-deacetylo-ryfampicyna C_{min} NA 25-deacetylo-ryfampicyna C_{max} ↔ ryłpiwiryna AUC ↓ 80% ryłpiwiryna C_{min} ↓ 89% ryłpiwiryna C_{max} ↓ 69%</p> <p><u>(indukcja enzymów CYP3A)</u></p>	<p>Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Ryfapentyna</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.</p> <p><u>(indukcja enzymów CYP3A)</u></p>	<p>Nie podawać ryłpiwiryny w skojarzeniu z ryfapentyną, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3).</p>
ANTYBIOTYKI MAKROLIDOWE		
<p>Klarytromycyna Erytromycyna</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest zwiększenie całkowitego wpływu ryłpiwiryny na organizm.</p> <p><u>(hamowanie enzymów CYP3A)</u></p>	<p>Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia np. azytromycyną.</p>
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
<p>Deksametazon (podawany układowo z wyjątkiem dawki jednorazowej)</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest zależne od dawki zmniejszenie stężeń ryłpiwiryny w osoczu.</p> <p><u>(indukcja enzymów CYP3A)</u></p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego podawania ryłpiwiryny z deksametazonem podawanym układowo (z wyjątkiem jednorazowego podania), gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego ryłpiwiryny (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia, szczególnie podczas długotrwałej terapii.</p>

INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
<p>Omeprazol*# 20 mg raz na dobę</p>	<p>omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C_{min} NA omeprazol C_{max} ↓ 14% rylpiwiryna AUC ↓ 40% rylpiwiryna C_{min} ↓ 33% rylpiwiryna C_{max} ↓ 40%</p> <p>(zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)</p>	<p>Nie podawać rylpiwiryny w skojarzeniu z inhibitorami pompy protonowej, gdyż jest prawdopodobna utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu.</p> <p>(zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)</p>	
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H₂		
<p>Famotydyna*# 40 mg pojedyncza dawka przyjęta 12 godzin przed rylpiwiryną</p>	<p>rylpiwiryna AUC ↓ 9% rylpiwiryna C_{min} NA rylpiwiryna C_{max} ↔</p>	<p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny z antagonistami receptora-H₂. Można stosować tylko te leki z grupy antagonistów receptora-H₂, które mogą być podawane raz na dobę. Należy stosować dokładny schemat dawkowania z podawaniem antagonisty receptora-H₂ co najmniej 12 godzin przed lub 4 godziny po podaniu rylpiwiryny.</p>
<p>Famotydyna *# 40 mg pojedyncza dawka przyjęta 2 godziny przed rylpiwiryną</p>	<p>rylpiwiryna AUC ↓ 76% rylpiwiryna C_{min} NA rylpiwiryna C_{max} ↓ 85%</p> <p>(zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)</p>	
<p>Famotydyna *# 40 mg pojedyncza dawka przyjęta 4 godziny po rylpiwirynie</p>	<p>rylpiwiryna AUC ↑ 13% rylpiwiryna C_{min} NA rylpiwiryna C_{max} ↑ 21%</p>	
<p>Cymetydyna Nizatydyna Ranitydyna</p>	<p>Nie badano.</p> <p>(zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)</p>	
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE		
<p>Środki zobojętniające (np. tlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia)</p>	<p>Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu.</p> <p>(zmniejszone wchłanianie z powodu zwiększenia pH w żołądku)</p>	<p>Należy zachować szczególną ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny z lekami zobojętniającymi. Leki zobojętniające należy podawać wyłącznie co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po zastosowaniu rylpiwiryny.</p>
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
<p>Metadon* 60-100 mg raz na dobę, dawkowanie indywidualne</p>	<p>R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C_{min} ↓ 22% R(-) metadon C_{max} ↓ 14% rylpiwiryna AUC ↔* rylpiwiryna C_{min} ↔* rylpiwiryna C_{max} ↔*</p> <p>* na podstawie danych historycznych</p>	<p>Nie jest konieczna modyfikacja dawki na początku podawania metadonu w skojarzeniu z rylpiwiryną. Jednakże zaleca się obserwację kliniczną, gdyż może być konieczna modyfikacja leczenia podtrzymującego metadonem u niektórych pacjentów.</p>
LEKI PRZECIWIARYTMICZNE		
<p>Digoksyna*</p>	<p>digoksyna AUC ↔ digoksyna C_{min} NA digoksyna C_{max} ↔</p>	<p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p>

LEKI PRZECIWKZRZEPOWE		
Eteksylan dabigatranu	Nie badano. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia stężeń dabigatranu w osoczu. (hamowanie glikoproteiny P w jelitach)	Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego podawania rylpiwiryny z eteksylanem dabigatranu.
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina* 850 mg pojedyncza dawka	metformina AUC ↔ metformina C _{min} NA metformina C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
ZIOŁOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nie badano. Spodziewane jest znaczne zmniejszenie stężeń rylpiwiryny w osoczu. (indukcja enzymów CYP3A)	Nie przyjmować rylpiwiryny w skojarzeniu z produktami zawierającymi ziele dziurawca, gdyż może nastąpić utrata działania terapeutycznego rylpiwiryny (patrz punkt 4.3).
LEKI PRZECIWBÓŁOWE		
Paracetamol*# 500 mg pojedyncza dawka	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↑ 26% rylpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
DOUSTNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol* 0,035 mg raz na dobę Noretysteron* 1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC ↔ etynyloestradiol C _{min} ↔ etynyloestradiol C _{max} ↑ 17% noretysteron AUC ↔ noretysteron C _{min} ↔ noretysteron C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔* rylpiwiryna C _{min} ↔* rylpiwiryna C _{max} ↔* * na podstawie danych historycznych	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna*# 40 mg raz na dobę	atorwastatyna AUC ↔ atorwastatyna C _{min} ↓ 15% atorwastatyna C _{max} ↑ 35% rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↔ rylpiwiryna C _{max} ↓ 9%	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Sildenafil*# 50 mg pojedyncza dawka	syildenafil AUC ↔ syildenafil C _{min} NA syildenafil C _{max} ↔ rylpiwiryna AUC ↔ rylpiwiryna C _{min} ↔ rylpiwiryna C _{max} ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Wardenafil Tadalafil	Nie badano.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

* Interakcje z rylpiwiryną oceniano w badaniu klinicznym. Pozostałe interakcje lekowe są prognostyczne.

Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecana dawkę rylpiwiryny i oceniając maksymalny wpływ na jednocześnie podawany produkt leczniczy. Zalecenia dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki 25 mg rylpiwiryny podawanej raz na dobę.

† Badanie interakcji przeprowadzono stosując większą niż zalecana dawkę rylpiwiryny.

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QT

Dostępne są ograniczone dane dotyczące możliwych interakcji farmakodynamicznych pomiędzy rylpiwiryną a produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QTc w EKG. W badaniu u zdrowych osób zastosowane większe niż terapeutyczna dawki rylpiwiryny (75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę) powodowały wydłużenie odstępu QTc w EKG (patrz punkt 5.1). EDURANT należy stosować

z ostrożnością w skojarzeniu z produktami leczniczymi o znanym ryzyku wywoływania częstoskurczu komorowego typu Torsade de pointes.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1000 wyników ciąży) nie wskazuje na toksyczne działanie ryłpiwiryny na płód lub noworodka (patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2). W czasie ciąży stwierdzano mniejsze ekspozycje na ryłpiwirynę, dlatego należy dokładnie monitorować wibrację.

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jeśli to konieczne, można rozważyć zastosowanie ryłpiwiryny podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy ryłpiwiryna przenika do mleka ludzkiego. Ryłpiwiryna przenika do mleka u szczurów. Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, należy pouczyć matkę, aby nie karmiła piersią podczas stosowania ryłpiwiryny.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ryłpiwiryny na płodność u ludzi. Nie stwierdzono w badaniach na zwierzętach istotnego klinicznie wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

EDURANT nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów stosujących EDURANT stwierdzano jednak zmęczenie, zawroty głowy i senność, co należy wziąć pod uwagę podczas oceny zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn przez pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas programu badań klinicznych (1368 pacjentów z kontrolowanych badań fazy III TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE)), u 55,7% uczestników wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane (patrz punkt 5.1). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reaction*, ADR) ($\geq 2\%$) o nasileniu co najmniej umiarkowanym były: depresja (4,1%), ból głowy (3,5%), bezsenność (3,5%), wysypka (2,3%) i ból brzucha (2,0%). Najczęstsze, ciężkie związane z leczeniem działania niepożądane stwierdzono u 7 (1,0%) pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę. Mediany czasu, w którym pacjent był narażony na działanie ryłpiwiryny i na działanie efawirenu wynosiły odpowiednio 104,3 i 104,1 tygodni. Większość działań niepożądanych wystąpiło w pierwszych 48 tygodniach terapii.

Wybrane związane z leczeniem nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (stopnia 3 lub 4), uznane za działania niepożądane, stwierdzone u pacjentów leczonych produktem leczniczym EDURANT to: zwiększona aktywność amylazy trzustkowej (3,8%), zwiększona aktywność AspAT (2,3%), zwiększona aktywność AlAT (1,6%), zwiększone stężenie cholesterolu LDL (na czczo, 1,5%), zmniejszenie liczby leukocytów (1,2%), zwiększenie aktywności lipazy (0,9%), zwiększenie stężenia bilirubiny (0,7%), zwiększenie stężenia trójglicerydów (na czczo, 0,6%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (0,1%), zmniejszenie liczby płytek krwi (0,1%) zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo, 0,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 zebrano działania niepożądane zgłaszane przez dorosłych pacjentów leczonych ryłpiwiryną. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane przez nieleczonych wcześniej przeciwtretowirusowo dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych ryłpiwiryną (zbiorcze dane z analizy 96 tygodni badań III fazy ECHO i THRIVE) N=686		
Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości występowania	Działania niepożądane (ryłpiwiryna + BR)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	zmniejszenie liczby leukocytów zmniejszenie stężenia hemoglobiny zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	zespół reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (na czczo)
	często	zmniejszenie apetytu zwiększenie stężenia trójglicerydów (na czczo)
Zaburzenia psychiczne	bardzo często	bezsenna
	często	niezwykłe sny depresja zaburzenia snu nastroj depresyjny
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy zawroty głowy
	często	senność
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności zwiększona aktywność amylazy trzustkowej
	często	ból brzucha wymioty zwiększona aktywność lipazy dyskomfort w jamie brzusznej suchość w ustach
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferaz
	często	zwiększone stężenie bilirubiny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie

BR=schemat podstawowy
N=liczba badanych

Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych

U pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę w analizie 96 tygodni badań III fazy ECHO i THRIVE średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej stężenia cholesterolu całkowitego (na czczo) wyniosła 5 mg/dl, HDL (na czczo) 4 mg/dl, LDL (na czczo) 1 mg/dl oraz trójglicerydów (na czczo) -7 mg/dl.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 12 do poniżej 18 lat)

Ocena bezpieczeństwa opiera się na analizie z 48 tygodni jednoramiennego, otwartego badania 2 fazy TMC278-C213, w którym 36 wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo dzieci z zakażeniem HIV-1, o masie co najmniej 32 kg otrzymywało ryłpiwiryne (25 mg raz na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1). Mediana czasu ekspozycji u pacjentów wyniosła 63,5 tygodni. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych w porównaniu z odnotowanymi u dorosłych.

Większość działań niepożądanych miało nasilenie stopnia 1 lub 2. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi (wszystkie stopnie, częstość większa lub równa 10%) były: ból głowy (19,4%), depresja (19,4%), senność (13,9%) i nudności (11,1%). Nie stwierdzono nieprawidłowości stopnia 3-4 w wynikach badań laboratoryjnych AspaT/AlaT ani zwiększenia aktywności aminotransferaz stopnia 3-4.

W analizie badania TMC278-C213 przeprowadzonej w Tygodniu 240 nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania u młodzieży.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryłpiwiryny u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Brak dostępnych danych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

U otrzymujących ryłpiwiryne pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych występowała częściej niż u otrzymujących ryłpiwiryne pacjentów bez współistniejącego zakażenia. Ta obserwacja dotyczy także grupy otrzymującej efawirenz. Całkowite działanie farmakokinetyczne ryłpiwiryny na organizm u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem był podobny jak u pacjentów bez współistniejącego zakażenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego EDURANT.

Doświadczenia dotyczące przedawkowania ryłpiwiryny u ludzi są ograniczone.

Objawy przedawkowania mogą obejmować ból głowy, nudności, zawroty głowy i (lub) nietypowe sny. Leczenie przedawkowania ryłpiwiryną polega na zastosowaniu ogólnego leczenia

podtrzymującego czynności życiowe, w tym monitorowania objawów czynności życiowych i EKG (odstęp QT), oraz na obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Dalsze postępowanie powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi lub zaleceniami krajowego centrum toksykologicznego. Ze względu na to, że ryłpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie dializoterapii mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie substancji czynnej z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, kod ATC: J05AG05.

Mechanizm działania

Ryłpiwiryna jest diarylopirymidynowym nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRTI) wirusa HIV-1. Działanie ryłpiwiryny polega na niekompetycyjnym hamowaniu odwrotnej transkryptazy (RT) wirusa HIV-1. Ryłpiwiryna nie hamuje polimeraz α , β i γ ludzkiego DNA komórkowego.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Ryłpiwiryna wykazuje działanie przeciwwirusowe na laboratoryjne szczepy HIV-1 dzikiego typu w liniach komórkowych limfocytów T w przebiegu ostrego zakażenia, z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} dla HIV-1/IIIB wynoszącą 0,73 nM (0,27 ng/ml). Chociaż ryłpiwiryna wykazuje *in vitro* ograniczone działanie na wirusy HIV-2, z wartościami EC_{50} w zakresie od 2510 do 10 830 nM (920 do 3970 ng/ml), to nie zaleca się leczenia zakażeń HIV-2 ryłpiwiryną ze względu na brak danych klinicznych.

Ryłpiwiryna także wykazuje działanie przeciwwirusowe na dużą grupę wyodrębnionych szczepów HIV-1 grupy M (podtypy A, B, C, D, F, G, H), z wartościami EC_{50} w zakresie od 0,07 do 1,01 nM (0,03 do 0,37 ng/ml) oraz na szczepy grupy O, z wartościami EC_{50} w zakresie od 2,88 do 8,45 nM (1,06 do 3,10 ng/ml).

Oporność

W hodowlach komórkowych

W warunkach hodowli komórkowych dokonano selekcji szczepów opornych na ryłpiwirynę, począwszy od dzikich typów wirusów HIV-1 różnego pochodzenia i różnych podtypów, aż po wirusy HIV-1 odporne na NNRTI. Najczęściej stwierdzanymi mutacjami związanymi z opornością, które się ujawniały, były: L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C i M230I.

Oporność na ryłpiwirynę określono jako krotność zmiany (ang. *Fold change*, FC) wartości EC_{50} powyżej biologicznej wartości odcięcia (ang. *Biological cut-off*, BCO) w teście.

Dorośli pacjenci wcześniej nieleczeni

W analizie oporności zastosowano szerszą definicję niepowodzenia wirusologicznego niż w stosowaną w pierwszorzędowej analizie skuteczności. W zbiorczej analizie oporności z 48 tygodni badań fazy III, u 62 (z całkowitej liczby 72) badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe w grupie otrzymującej ryłpiwirynę, występowała oporność na początku leczenia i w momencie stwierdzenia niepowodzenia. W tej analizie mutacje związane z opornością (ang. *Resistance-associated mutations*, RAM) na NNRTI, ujawniające się w co najmniej 2 niepowodzeniach wirusologicznych na ryłpiwirynie to: V90I, K101E, E138K, E138Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y i F227C. W badaniach tych występowanie mutacji V90I i V189I na początku nie wpływało na odpowiedź. Substytucja E138K występowała najczęściej podczas terapii ryłpiwiryną, często jednocześnie z substytucją M184I. W analizie z 48 tygodni, 31 z 62 niepowodzeń wirusologicznych na ryłpiwirynie miało jednocześnie mutacje RAM na NNRTI i NRTI; 17 z tych 31 miało jednocześnie E138K i M184I. Takie same mutacje występowały najczęściej w analizach z 48

i 96 tygodni.

W zbiorczej analizie oporności w 96. tygodniu odnotowano mniejsze odsetki niepowodzeń wirusologicznych w drugim 48 tygodniowym okresie leczenia niż podczas pierwszych 48 tygodni leczenia. W analizie od tygodnia 48. do tygodnia 96. odnotowano dodatkowe niepowodzenia wirusologiczne: 24 (3,5%) i 14 (2,1%) odpowiednio w grupach otrzymujących ryłpiwiryne i efawirenz. Z tych niepowodzeń wirusologicznych 9 z 24 i 4 z 14 wystąpiło odpowiednio u pacjentów z wyjściową wiremią < 100 000 kopii/ml.

Pacjenci z grupy młodzieży wcześniej nieleczeni

W 240-tygodniowej analizie oporności w badaniu TMC278-C213 mutacje związane z opornością na ryłpiwiryne (RAM) zaobserwowano u 46,7% (7/15) pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym i danymi genotypowymi po rozpoczęciu badania. Wszyscy pacjenci z mutacją RAM na ryłpiwiryne mieli także co najmniej 1 mutację RAM związaną z NRTI w ostatnim punkcie czasowym po rozpoczęciu badania z danymi genotypowymi.

Uwzględniając wszystkie dostępne dane *in vitro* i *in vivo* u wcześniej nieleczonych osób, następujące mutacje związane z opornością mogą wpływać na działanie ryłpiwiryne, jeśli występują na początku leczenia: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I i M230L. Te związane z opornością na ryłpiwiryne mutacje mogą być jedynie wskazówką podczas stosowania produktu leczniczego EDURANT u wcześniej nieleczonych osób. Te związane z opornością mutacje pochodzą z badań *in vivo*, obejmujących tylko osoby wcześniej nieleczone, i dlatego nie można ich stosować do prognozowania skuteczności ryłpiwiryne u osób, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe obejmujące leki przeciwretrowirusowe.

Jak w przypadku innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych, stosując EDURANT należy kierować się badaniami oporności.

Oporność krzyżowa

Wirusy z ukierunkowaną mutacją związaną z opornością na NNRTI

Ryłpiwiryne wykazała działanie przeciwwirusowe na 64 (96%) spośród 67 rekombinowanych laboratoryjnie szczepów HIV-1 z jedną mutacją, związaną z opornością w pozycjach RT związanych z opornością na NNRTI, w tym najczęściej znajdowanych K103N i Y181C. Pojedyncze mutacje związane z opornością, polegającą na utracie wrażliwości na ryłpiwiryne, to: K101P, Y181I i Y181V. Substytucja K103N nie skutkowałą sama w sobie zmniejszoną wrażliwością na ryłpiwiryne, ale występowanie jednocześnie substytucji K103N i L100I powodowało siedmiokrotne zmniejszenie wrażliwości na ryłpiwiryne.

Rekombinowane wyodrębnione szczepy kliniczne

Wrażliwość na ryłpiwiryne ($FC \leq BCO$) utrzymywała się u 62% z 4786 rekombinowanych wyodrębnionych szczepów klinicznych HIV-1 opornych na efawirenz i (lub) newirapinę.

Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci zakażeni HIV-1

W zbiorczej analizie oporności z 96 tygodni badań fazy III (ECHO i THRIVE), spośród 86 badanych, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe ryłpiwiryne stwierdzono oporność na leczenie ryłpiwiryne u 42 pacjentów (analiza genotypów). U tych pacjentów odnotowano fenotypową oporność krzyżową na inne leki NNRTI: etrawiryne 32/42, efawirenz 30/42 i newirapinę 16/42. U pacjentów z wyjściową wiremią $\leq 100\ 000$ kopii/ml, u 9 z 27 pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym na ryłpiwiryne wykazano oporność na leczenie ryłpiwiryne (analiza genotypów), z następującą częstością fenotypowej oporności krzyżowej: etrawiryne 4/9, efawirenz 3/9 i newirapina 1/9.

Wpływ na elektrokardiogram

Wpływ ryłpiwiryne w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę na odstęp QTcF oceniano w randomizowanym, skrzyżowanym badaniu z podawaniem placebo i aktywnej kontroli (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) u 60 zdrowych dorosłych osób, u których wykonano 13 pomiarów w ciągu doby w stanie stacjonarnym. Stosowanie produktu leczniczego EDURANT w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę nie wiązało się z klinicznie istotnym wpływem na odstęp QTc.

Gdy badano stosowanie większych od terapeutycznych dawek 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę ryłpiwiryny u zdrowych dorosłych osób, maksymalne dopasowane czasowo (95% górna granica przedziału ufności) różnice odstępu QTcF w porównaniu do placebo po korekcie dokonanej na początku, wynosiły odpowiednio 10,7 (15,3) i 23,3 (28,4) ms. Stężenie maksymalne C_{max} w stanie stacjonarnym podczas podawania ryłpiwiryny w dawkach 75 mg raz na dobę i 300 mg raz na dobę było odpowiednio około 2,6- i 6,7-krotnie wyższe niż podczas podawania ryłpiwiryny w zalecanej dawce 25 mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wcześniej nieleczeni dorośli pacjenci zakażeni HIV-1

Dowody skuteczności ryłpiwiryny oparte są na analizach danych z 96 tygodni z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, z aktywną kontrolą, badań fazy III TMC278-C209 (ECHO) i TMC278-C215 (THRIVE). Badania były identycznie zaprojektowane, z różnicą w podstawowym schemacie terapii (ang. *background regimen*, BR). W analizie skuteczności po 96 tygodniach porównywano odsetek odpowiedzi wirusologicznej [potwierdzenie niewykrywalności miana wirusa (< 50 kopii/ml RNA HIV-1)] u pacjentów otrzymujących ryłpiwirynę w dawce 25 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym, z odsetkiem odpowiedzi u pacjentami otrzymującymi efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę razem ze schematem podstawowym. Stwierdzono podobną skuteczność ryłpiwiryny w każdym z badań, nie gorszą niż efawirenz.

Nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo pacjentów zakażonych HIV-1 kwalifikowano do badania, jeśli miano wirusa wynosiło ≥ 5000 kopii/ml RNA HIV-1 oraz dobierano pod względem wrażliwości na N(t)RTI i braku ukierunkowanych mutacji związanych z opornością na NNRTI. W badaniu ECHO schemat podstawowy leczenia zawierał leki z grupy N(t)RTI: fumaran tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną. W badaniu THRIVE schemat podstawowy składał się z 2 wybieranych przez badacza N(t)RTI: fumaranu tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną lub zydowudyny z lamiwudyną, lub abakawiru z lamiwudyną. W badaniu ECHO podczas randomizacji dokonywano stratyfikacji pod względem oznaczonego miana wirusa. W badaniu THRIVE podczas randomizacji dokonywano stratyfikacji pod względem oznaczonego miana wirusa i schematu podstawowego N(t)RTI.

Analiza ta objęła 690 pacjentów z badania ECHO i 678 pacjentów z badania THRIVE, którzy ukończyli 96 tygodniowe leczenie lub przegrali je wcześniej.

Po przeprowadzeniu zbiorczej analizy badań ECHO i THRIVE stwierdzono, że dane demograficzne i charakterystyka początkowa były równoważne w grupach otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz. Tabela 3 przedstawia wybrane dane oraz charakterystyki początkowe choroby u pacjentów w grupach otrzymujących ryłpiwirynę i efawirenz.

Tabela 3. Charakterystyki początkowe choroby u nieleczonych wcześniej przeciwretrowirusowo dorosłych osób zakażonych HIV-1 w badaniach ECHO i THRIVE (analiza zbiorcza)		
Charakterystyka początkowa choroby	Zbiorcze dane z badań ECHO i THRIVE	
	Ryłpiwiryna + BR N=686	Efawirenz + BR N=682
Mediana początkowej wiremii RNA HIV-1 (zakres), \log_{10} kopii/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Mediana początkowej liczby komórek CD4+ (zakres), $\times 10^6/l$	249 (1-888)	260 (1-1137)
Odsetek badanych: z jednoczesnym zakażeniem WZW typu B lub C	7,3%	9,5%
Odsetek pacjentów otrzymujących następujące schematy podstawowe:		
fumaran tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną	80,2%	80,1%
zydowudyna z lamiwudyną	14,7%	15,1%
abakawir z lamiwudyną	5,1%	4,8%

BR=schemat podstawowy

W tabeli 4 poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności zbiorczych danych z 48 i 96 tygodni badań ECHO i THRIVE u pacjentów leczonych ryłpiwiryną i efawirenzem. Odsetek odpowiedzi (potwierdzona nieoznaczalna wiremia < 50 kopii/ml RNA HIV-1) w tygodniu 96 był porównywalny pomiędzy grupami otrzymującymi ryłpiwirynę i efawirenz. Częstość niepowodzeń wirusologicznych była większa w grupie otrzymującej ryłpiwirynę niż w grupie otrzymującej efawirenz w tygodniu 96; jednakże większość niepowodzeń wirusologicznych wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii. Rezygnacje z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były częstsze w grupie efawirenu w tygodniu 96 niż w grupie otrzymującej ryłpiwirynę. Większość tych rezygnacji z leczenia wystąpiła podczas pierwszych 48 tygodni terapii.

Tabela 4. Wyniki wirusologiczne u dorosłych pacjentów w badaniach ECHO i THRIVE (analiza danych zbiorczych po 48 tygodniach (główna) i 96 tygodniach; ITT-TLOVR*)						
	<i>Wynik analizy 48 tygodni</i>			<i>Wynik analizy 96 tygodni</i>		
	Ryłpiwiryn a + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[±]	Ryłpiwiryn a + BR N=686	Efawirenz + BR N=682	Stwierdzona różnica (95% CI)[±]
Odpowiedź (potwierdzona wiremia < 50 kopii/ml RNA HIV-1) ^{§#}	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 (-2,0; 6,0)	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 (-4,4; 4,4)
Brak odpowiedzi						
Niepowodzenie leczenia przeciwwirusowego [†]						
Zbiorczo	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
> 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Zgon	0,1% (1/686)	0,4% (3/682)	ND	0,1% (1/686)	0,9% (6/682)	ND
Rezygnacja z leczenia z powodu działania niepożądanego	2,0% (14/686)	6,7% (46/682)	ND	3,8% (26/682)	7,6% (52/682)	ND
Rezygnacja z leczenia niewynikająca z działania niepożądanego [¶]	4,5% (31/686)	5,7% (39/682)	ND	7,0% (48/682)	8,1% (55/682)	ND
Odpowiedź wg podkategorii						
Wg początkowego NRTI						
Tenofowir/emtrycytabina	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% (-5,4; 4,6)
Zydowudyna/lamiwudyna	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% (-6,8; 15,7)
Abakawir/lamiwudyna	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% (-26,7; 11,3)
Wg początkowego miana wirusa (kopii/ml)						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 (-1,7; 9,7)
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 (-12,0; 1,5)
Wg początkowej liczby CD4 (x 10⁶ komórek/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0; -0,5)	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 (-36,4; 9,3)
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 (-12,8; 5,4)
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 (-5,3; 7,3)

≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 (-1,9; 15,4)
-------	--------------------	--------------------	---------------------	--------------------	--------------------	---------------------

BR=schemat podstawowy; CI=przedział ufności; N=liczba badanych w grupie terapeutycznej; ND= nie określono.

* Czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej w grupie leczonej (ang. *intent-to-treat time to loss of virologic response*).

± Na podstawie przybliżenia rozkładu normalnego.

§ U osób badanych wystąpiła odpowiedź wirusologiczna (dwa następujące po sobie wyniki wirerii < 50 kopii/ml) i utrzymała się do tygodnia 48.

Prognozowana różnica w częstości odpowiedzi (95% CI) dla analizy 48 tygodni: 1,6% (-2,2%; 5,3%) oraz dla analizy 96 tygodni: -0,4% (-4,6%; 3,8%); dla obu wartości $p < 0,0001$ (margines nie mniejszej skuteczności na poziomie 12%) z modelu regresji logistycznej, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji i badania.

† Niepowodzenie wirusologiczne w zbiorczej analizie: osoby z nawrotami (potwierdzona wirerii ≥ 50 kopii/ml po okresie odpowiedzi) lub osoby, które nie osiągnęły nigdy supresji (brak potwierdzonej wirerii < 50 kopii/ml, zarówno w trakcie leczenia, jak i po przerwaniu leczenia z powodu braku lub utraty skuteczności).

¶ np. niezgłoszenie się na kolejne wizyty, brak współpracy, wycofanie zgody.

Po 96 tygodniach w zbiorczej analizie badań ECHO i THRIVE stwierdzono, że średnia zmiana w porównaniu do stanu wyjściowego liczby komórek CD4+ wyniosła $+228 \times 10^6/l$ w grupie otrzymującej ryłpiwiryne i $+219 \times 10^6/l$ w grupie otrzymującej efawirenz [szacowana różnica w leczeniu (95% CI): 11,3 (-6,8; 29,4)].

W tabeli 5 przedstawiono wyniki oporności ze zbiorczej analizy oporności po 96 tygodniach u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe, jak zdefiniowano w protokole, oraz pary genotypów (na początku i po niepowodzeniu).

Tabela 5. Wyniki oporności po zastosowaniu schematu podstawowego NRTI (analiza oporności po 96 tygodniach ze zbiorczych danych z badań ECHO i THRIVE)				
	tenofowir z emtrycytabiną	zydowudyna z lamiwudyną	abakawir z lamiwudyną	wszystkie*
Leczenie ryłpiwiryne				
Oporność [#] na emtrycytabinę/lamiwudynę % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Oporność na ryłpiwiryne % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Leczenie efawirenzem				
Oporność na emtrycytabinę/lamiwudynę % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Oporność na efawirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

* Liczba pacjentów, u których nie powiodło się leczenie przeciwwirusowe i pary genotypów (na początku i po niepowodzeniu) wynosiła 71, 11 i 4 po zastosowaniu ryłpiwiryne oraz 30, 10 i 2 po zastosowaniu efawirenzu, w schematach zawierających odpowiednio: tenofowir z emtrycytabiną, zydowudynę z lamiwudyną i abakawir z lamiwudyną.

Oporność definiowano jako ujawnienie się po niepowodzeniu jakiegokolwiek mutacji związanej z opornością.

U pacjentów, u których nie powiodło się leczenie ryłpiwiryne i u których rozwinęła się oporność na ryłpiwiryne, stwierdzano zwykle oporność krzyżową na inne zarejestrowane NNRTI (etrawiryne, efawirenz, newirapina).

Badanie TMC278-C204 było randomizowanym badaniem fazy IIb, z aktywną kontrolą, prowadzonym u nieleczonych wcześniej przeciwwirusowo pacjentów zakażonych HIV-1. Badanie składało się z 2 części: wstępnej, częściowo zaślepionej, fazy ustalania dawki (zaślepione dawki ryłpiwiryne), trwającej do 96 tygodni, i z następującej po niej długotrwałej fazy otwartej. W otwartej fazie badania pacjentom na początku losowo przydzielano jedną z trzech dawek ryłpiwiryne i podawano ją raz na dobę, oprócz leków schematu podstawowego, aż do czasu, gdy wszyscy zaczęli otrzymywać raz na dobę, oprócz leków schematu podstawowego, dawkę ryłpiwiryne wynoszącą 25 mg, wybraną do stosowania w badaniach fazy III. Pacjenci w grupie kontrolnej w obu częściach badania otrzymywali efawirenz w dawce 600 mg raz na dobę, oprócz leków schematu podstawowego.

Schemat podstawowy zawierał 2 wybrane przez badacza leki z grupy N(t)RTI: zydowudynę z lamiwudyną lub fumaran tenofowiru dizoproksylu z emtrycytabiną.

Do badania TMC278-C204 zakwalifikowano 368 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, z mianem wirusa ≥ 5000 kopii RNA HIV-1/ml, otrzymujących poprzednio ≤ 2 tygodnie lek z grupy N(t)RTI lub inhibitor proteazy, niestosujących wcześniej NNRTI i dobranych pod względem wrażliwości na N(t)RTI i braku specyficznych mutacji związanych z opornością na NNRTI.

Po 96 tygodniach odsetek pacjentów, u których miano wirusa < 50 kopii RNA HIV-1/ml, otrzymujących ryłpiwiryne w dawce 25 mg (N=93) wyniósł 76%, a pacjentów otrzymujących efawirenz (N=89) – 71%. Średnia zmiana z punktu początkowego liczby komórek CD4+ wyniosła 146×10^6 komórek/l u pacjentów otrzymujących ryłpiwiryne w dawce 25 mg i 160×10^6 /l u pacjentów otrzymujących efawirenz.

Wśród pacjentów, u których w 96. tygodniu wystąpiła odpowiedź, 74% pacjentów otrzymujących ryłpiwiryne miało nieoznaczalne miano wirusa (< 50 kopii/ml RNA HIV-1 w tygodniu 240 w porównaniu z 81% pacjentów otrzymujących efawirenz. W analizach 240 tygodni nie stwierdzono problemów związanych z bezpieczeństwem stosowania.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania, tolerancja i skuteczność ryłpiwiryne w dawce 25 mg stosowanej raz na dobę, w skojarzeniu ze schematem podstawowym wybieranym przez badacza, zawierającym dwa leki NRTI, oceniano w badaniu TMC278-C213. Było to jednoramienne, otwarte badanie 2 fazy przeprowadzone u wcześniej nielezionej przeciwretrowirusowo młodzieży z zakażeniem HIV-1 o masie ciała co najmniej 32 kg. Analiza obejmowała 36 pacjentów, którzy ukończyli co najmniej 48 tygodni leczenia lub przegrali leczenie wcześniej.

Mediana wieku u 36 pacjentów wyniosła 14,5 lat (zakres: od 12 do 17 lat) i było 55,6% kobiet, 88,9% było rasy czarnej oraz 11,1% azjatyckiej. Mediana miana RNA HIV-1 w osoczu na początku badania wyniosła $4,8 \log_{10}$ kopii na ml, a mediana liczby komórek CD4+ na początku badania wyniosła 414×10^6 komórek/l (zakres: od 25 do 983×10^6 komórek/l).

Tabela 6 podsumowuje wyniki wirusologiczne z 48. tygodnia i 240. tygodnia z badania TMC278-C213. Sześciu pacjentów przerwało leczenie z powodu niepowodzenia wirusologicznego do 48 tygodnia, a 3 pacjentów przerwało leczenie po tygodniu 48. Jeden pacjent przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego w 48. tygodniu, a żaden inny pacjent nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w analizie 240. tygodnia.

Tabela 6: Wyniki wirusologiczne u młodzieży w badaniu TMC278-C213 - analiza 48. i 240. tygodnia; ITT-TLOVR *		
	Tydzień 48 N=36	Tydzień 240 N=32
Odpowiedź (potwierdzona < 50 RNA HIV-1 kopii/ml) [§]	72,2% (26/36)	43,8% (14/32)
$\leq 100\ 000$	78,6% (22/28)	48% (12/25)
$> 100\ 000$	50% (4/8)	28,6% (2/7)
Brak odpowiedzi		
Niepowodzenie wirusologiczne [±]		
Zbiorczo	22,2% (8/36)	50% (16/32)
$\leq 100\ 000$	17,9% (5/28)	48% (12/25)
$> 100\ 000$	37,5% (3/8)	57,1% (4/7)

Zwiększenie liczby komórek CD4+ (średnia)	201,2 x 10 ⁶ komórek/l	113,6 x 10 ⁶ komórek/l
---	-----------------------------------	-----------------------------------

N = liczba osób w badanej grupie.

* Czas z zamiarem leczenia (ITT) do utraty odpowiedzi wirusologicznej.

§ Badani uzyskali odpowiedź wirusologiczną (dwa kolejne miana wirusa < 50 kopii / ml) i utrzymali ją do tygodnia 48 i tygodnia 240.

± Niepowodzenie wirusologiczne w analizie skuteczności: obejmuje osoby, które miały nawrót (potwierdzone miano wirusa ≥ 50 kopii/ml po uzyskaniu odpowiedzi) lub które nigdy uzyskały supresji (brak potwierdzonego miana wirusa < 50 kopii/ml, w trakcie leczenia lub po przerwaniu leczenia z powodu braku lub utraty skuteczności).

Europejska Agencja Leków (EMA) wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ryłpiwiryny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ciąża

Ryłpiwiryna w skojarzeniu ze schematem podstawowym była oceniana w badaniu klinicznym u 19 kobiet w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz po porodzie. Dane farmakokinetyczne wykazały, że całkowita ekspozycja (AUC) na ryłpiwirynę jako składnika schematu przeciwretrowirusowego była o około 30% mniejsza podczas ciąży w porównaniu z okresem poporodowym (6-12 tygodni). Odpowiedź wirusologiczna była zasadniczo zachowana w czasie całego badania: z 12 osób które ukończyły badanie, 10 osób miało supresję na końcu badania; u pozostałych 2 osób stwierdzono zwiększenie wiremii tylko po porodzie, u przynajmniej 1 osoby z powodu przypuszczalnie niepełnego przestrzegania zaleceń terapii. Nie doszło do przeniesienia zakażenia z matki na dziecko u 10 dzieci urodzonych przez matki, które ukończyły badanie i których status HIV był dostępny. Ryłpiwiryna była dobrze tolerowana w czasie ciąży i po porodzie. Nie stwierdzono żadnych nowych zagrożeń w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa ryłpiwiryny u dorosłych osób z zakażeniem HIV-1 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne ryłpiwiryny oceniono u zdrowych dorosłych osób i u wcześniej nieleczonych przeciwretrowirusowo pacjentów w wieku co najmniej 12 lat zakażonych HIV-1. Całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm był ogólnie mniejszy u pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 niż u osób zdrowych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ryłpiwiryny w osoczu jest osiągnięte zwykle w ciągu 4-5 godzin. Bezwzględna biodostępność produktu leczniczego EDURANT jest nieznana.

Wpływ pokarmu na wchłanianie

Całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm podczas przyjmowania na czczo produktu leczniczego EDURANT był około 40% mniejszy niż podczas przyjmowania ze zwykłym posiłkiem (533 kcal) czy z bogatym w tłuszcze wysokokalorycznym posiłkiem (928 kcal). Gdy EDURANT przyjmowano tylko z bogatobiałkowym napojem odżywczym, całkowity wpływ na organizm był o 50% mniejszy, niż gdy był przyjmowany z posiłkiem. EDURANT **należy koniecznie przyjmować razem z posiłkiem**, aby uzyskać optymalne wchłanianie. Przyjmowanie produktu leczniczego EDURANT na czczo lub tylko z napojem odżywczym może powodować, że stężenie ryłpiwiryny w osoczu jest zmniejszone, co może prowadzić do osłabienia działania terapeutycznego produktu leczniczego EDURANT (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Ryłpiwiryna w około 99,7% wiąże się *in vitro* z białkami osocza, głównie z albuminami. Nie badano u ludzi rozmieszczenia ryłpiwiryny w innych kompartmentach niż osocze (np. płyn mózgowo-rdzeniowy, wydzieliny narządów płciowych).

Metabolizm

Badania *in vitro* wskazują, że ryłpiwiryna jest metabolizowana głównie w procesie oksydacji z udziałem cytochromu P450 (CYP) 3A.

Eliminacja

Okres półtrwania ryłpiwiryny w końcowej fazie eliminacji wynosi około 45 godzin. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki ryłpiwiryny znakowanej izotopem ^{14}C , w kale i w moczu wykrywa się odpowiednio około 85% i 6,1% promieniotwórczości. Około 25% podanej dawki ryłpiwiryny jest wydalane z kałem w postaci niezmienionej. Tylko śladowe ilości niezmienionej ryłpiwiryny (< 1% dawki) wykryto w moczu.

Dodatkowe informacje o szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Właściwości farmakokinetyczne ryłpiwiryny u wcześniej nieleczonej przeciwtretowirusowo młodzieży z zakażeniem HIV-1 otrzymującej produkt EDURANT w dawce 25 mg raz na dobę, były porównywalne z właściwościami farmakokinetycznymi u wcześniej nieleczonych przeciwtretowirusowo osób dorosłych z zakażeniem HIV-1 otrzymujących produkt EDURANT w dawce 25 mg raz na dobę. Nie było wpływu masy ciała na farmakokinetykę ryłpiwiryny u dzieci i młodzieży w badaniu TMC278-C213 (od 33 kg do 93 kg), podobnie jak to stwierdzono u dorosłych.

Farmakokinetyka ryłpiwiryny u dzieci w wieku poniżej 12 lat jest przedmiotem badań. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak wystarczających danych (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne ryłpiwiryny nie różnią się istotnie w obrębie badanej grupy wiekowej (od 18 do 78 lat), w skład której wchodziły tylko 3 osoby w wieku 65 lub starsze.

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów w podeszłym wieku. W tej grupie pacjentów EDURANT należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.2).

Płeć

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic właściwości farmakokinetycznych ryłpiwiryny u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Analiza właściwości farmakokinetycznych u osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że rasa nie ma istotnego klinicznie wpływu na całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm.

Zaburzenia czynności wątroby

Ryłpiwiryna jest metabolizowana i eliminowana głównie przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek, porównującym ośmiu pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, i ośmiu pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), z dopasowaną ośmioosobową grupą kontrolną, stwierdzono, że całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm jest większy o 47% u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby i większy o 5% u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednakże nie można wykluczyć, że całkowity wpływ na organizm czynnej farmakologicznie, niezwiązanej ryłpiwiryny będzie zwiększony u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji dawki, lecz zalecane jest zachowanie ostrożności. Nie badano produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EDURANT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C

Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała, że współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B i (lub) C nie ma istotnego klinicznie wpływu na całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych ryłpiwiryny u pacjentów z niewydolnością nerek. Wydalanie ryłpiwiryny przez nerki jest nieistotne. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek należy stosować EDURANT z ostrożnością, gdyż stężenia w osoczu mogą zwiększyć się z powodu wtórnych do dysfunkcji nerek zmian wchłaniania, dystrybucji i (lub) metabolizmu leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek, produkt leczniczy EDURANT można tylko wtedy stosować w skojarzeniu z silnym inhibitorem CYP3A, gdy korzyść przeważa ryzyko. Ze względu na to, że ryłpiwiryna w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej mogło w sposób istotny wpłynąć na usunięcie jej z organizmu (patrz punkt 4.2).

Ciąża i połóg

Ekspozycja na całkowitą ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg jako składnik schematu przeciwtretowirusowego była mniejsza podczas ciąży (podobnie podczas drugiego i trzeciego trymestru) w porównaniu z okresem poporodowym (patrz tabela 7). Zmniejszenie parametrów farmakokinetycznych niezwiązanej (tj. czynnej) ryłpiwiryny w czasie ciąży w porównaniu z okresem poporodowym było mniej widoczne niż dla całkowitej ryłpiwiryny.

U kobiet otrzymujących ryłpiwirynę podawaną raz na dobę w dawce 25 mg podczas drugiego trymestru ciąży, średnie wartości wewnątrzsobnicze C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitej ryłpiwiryny były odpowiednio o 21%, 29% i 35% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego; podczas trzeciego trymestru ciąży, średnie wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} były odpowiednio o 20%, 31% i 42% mniejsze w porównaniu do okresu poporodowego.

Tabela 7: Parametry farmakokinetyczne całkowitej ryłpiwiryny podawanej raz na dobę w dawce 25 mg jako składnika schematu przeciwtretowirusowego, podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży i w okresie poporodowym			
Farmakokinetyka całkowitej ryłpiwiryny (średnia \pm SD, t_{max} : mediana [zakres])	Połóg (6-12 tygodni) (n=11)	Drugi trymestr ciąży (n=15)	Trzeci trymestr ciąży (n=13)
C_{min} , ng/ml	84,0 \pm 58,8	54,3 \pm 25,8	52,9 \pm 24,4
C_{max} , ng/ml	167 \pm 101	121 \pm 45,9	123 \pm 47,5
t_{max} , h	4,00 (2,03-25,08)	4,00 (1,00-9,00)	4,00 (2,00-24,93)
AUC_{24h} , ng.h/ml	2714 \pm 1535	1792 \pm 711	1762 \pm 662

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szkodliwość dawek powtarzalnych

U gryzoni obserwowano szkodliwe działanie na wątrobę związane z indukcją enzymów wątrobowych. U psów stwierdzano działania podobne do cholestazy.

Badania szkodliwego wpływu na reprodukcję

Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na zarodki, płody czy reprodukcję. Nie stwierdzono teratogenności ryłpiwiryny u szczurów i królików. Po podaniu w dawkach niewywołujących dających się zaobserwować działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effects Levels*, NOAEL) całkowity wpływ na organizm obserwowany u zarodków i płodów szczurów i królików był odpowiednio 15- i 70-krotnie większy niż taki wpływ u ludzi po podaniu zalecanej dawki 25 mg raz na dobę.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

Badania nad działaniem rakotwórczym ryłpiwiryny przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną, przez zgłębnik. Dla najmniejszych ocenianych dawek w badaniach działania rakotwórczego, całkowity wpływ ryłpiwiryny na organizm (określony na podstawie pola powierzchni pod krzywą AUC) był 21-krotnie (myszy) i 3-krotnie (szczury) większy

niż całkowity wpływ stwierdzany u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki (25 mg raz na dobę). U szczurów nie stwierdzono występowania związanych z lekiem nowotworów. U myszy zaobserwowano nowotwory wątrobowokomórkowe u samców i samic. Zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe u myszy mogą być charakterystyczne dla gryzoni.

W przeprowadzonym *in vitro* teście Ames z aktywacją metaboliczną lub bez, ryłpiwiryna nie wywoływała mutacji powrotnych. Otrzymano również wynik negatywny w przeprowadzonym *in vitro* teście chłoniaka u myszy, wykrywającym działanie klastogenne. Ryłpiwiryna nie indukowała uszkodzeń chromosomów teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Polisorbat 20
Silikonowana celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 2910 6 mPa·s
Tytanu dwutlenek E171
Makrogol 3000
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 75 ml, wykonana z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zamknięciem polipropylenowym (PP) zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci oraz zaopatrzona w plombę gwarantującą nienaruszalność zamknięcia. Każde pudełko zawiera jedną butelkę z 30 tabletkami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/736/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 listopad 2011
Data przedłużenia pozwolenia: 22 lipiec 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.10.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.